



In Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V.
Vorsitzender: Prof. Dr. med. Oliver Weingärtner, Jena

Herausfordernde Diagnostik und Therapie

Komplexe genetische Fettstoffwechselstörung

Ulrike Heuer, via medis Nierenzentrum Bremerhaven MVZ GmbH

Stoffwechseldefekte mit Störungen im Triglyzerid-Abbau stellen eine hohe therapeutische Herausforderung dar. Die gesundheitliche Zukunft der Patientinnen und Patienten ist vor allem von der Einhaltung einer kohlenhydratarmen Diät abhängig. Aufklärung und Beratung müssen fruchten, um zu einem gesundheitsförderlichen Lebensstil zu motivieren. In Kombination mit dem hier parallel vorliegenden LDL („low density lipoprotein“)-Rezeptordefekt eskaliert das atherogene Risiko.

Anamnese und Verlauf

Der Patient vietnamesischer Herkunft (170 cm, 82 kg, BMI 26 kg/m²) mit leichter geistiger Retardierung, wird 40-jährig im Sommer 2019 zur Abklärung einer LDL-Cholesterin (LDL-C)-assoziierten Fettstoffwechselstörung vorgestellt: Der LDL-C-Wert betrug 199 mg/dl (weitere Blutfettwerte in **Tab. 1**). Der klinische Untersuchungsbefund ist unauffällig. Insbesondere waren Xanthome weder nachweisbar noch aus der Vorgeschichte erkennbar. Zum Zeitpunkt der Vorstellung besteht keine medikamentöse Therapie, da bei vorbekannter Myopathie unklarer Genese (Biopsie des M. quadriceps 2016, Ruhe-Creatinkinase [CK] bis 500 U/l) der Einsatz von Cholesterinsyntheseenzym-(CSE)-Hemmern immer wieder beendet worden war.

Zur Familienanamnese können keinerlei Fakten erhoben werden. Die Familie lebt in Vietnam, möglicherweise hat die Mutter eine Fettstoffwechselstörung.

Aus den Vorjahren liegen Lipidwerte mit ähnlichen Konzentrationen vor. Die Bestimmung der uns bekannten höchsten Konzentrationen wurde in einem auswärtigen Labor im Monat der Vor-

stellung gemessen. Es imponiert vor allem die Triglyzerid-Konzentration > 885 mg/dl, vermutlich nicht nüchtern gemessen (**Tab. 1**).

An weiteren Erkrankungen sind zu diesem Zeitpunkt ein schweres Schlafapnoesyndrom unter CPAP („continuous positive airway pressure“)-Beatmung, eine Psoriasis vulgaris, ein Asthma bronchiale und eine Pollenallergie bekannt. In der umfangreichen Labor-diagnostik bei Erstvorstellung zeigen sich nebenbefundlich die GPT/ALAT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase/Alanin-Aminotransferase) mit 72 U/l erhöht sowie das 25-OH-Vitamin-D3 mit 7,5 µg/l erniedrigt.

Therapiebeginn

Der Patient erhält eine allgemeine Empfehlung zur Verbesserung des Lebensstils und eine Ernährungsberatung mit dem Schwerpunkt einer Absenkung der Triglyzeride, des LDL-C-Wertes und des Gewichtes. Neben der lipidgenetischen wird auch die kardiovaskuläre Diagnostik eingeleitet. Eine medikamentöse Therapie mit stufenweiser Steigerung auf Atorvastatin 20 mg plus Ezetimib 10 mg wird ohne nennenswerten Anstieg der CK gut vertragen. Der Patient kann die Empfehlungen zur Verbesserung des Ess- und Trinkverhaltens gut umsetzen. Die Serumkonzentrationen von LDL-C und Triglyzeriden können um ca. 70 % gesenkt werden: LDL-C auf 53 mg/dl, Triglyzeride auf 123 mg/dl (**Tab. 1**). Infolge der Triglyzerid-Absenkung ist die HDL-C-Konzentration gut angestiegen.

Weitere Medikamente werden zu diesem Zeitpunkt nicht eingenommen, später folgt eine Substitution mit Colecalciferol.

Genetik

Die Paneldiagnostik zeigt einen heterozygoten LDL-Rezeptordefekt, der als krankheitsverursachend eingestuft wird, in Kombination mit einem homozygoten Genotyp Apolipoprotein E2/2 (APOE2/2), der prädisponierend für eine Dysbetalipoproteinämie Typ III ist. Hierbei akkumulieren die Remnants als Abbauprodukt aus Chylomikronen und VLDL („very low density lipoprotein“) aufgrund einer verminderten Bindungsaffinität zum LDL-Rezeptor. Krankheitsassoziierte Polymorphismen fanden sich in den Genen APOA5 und GCKR („glucokinase regulatory“). Letztere sind aufgrund additiver Effekte als relevante Einflussfaktoren auf die polygene Hypertriglyzeridämie einzustufen.

Durch die Kombination von LDL-Rezeptordefekt und dem Vorliegen des APOE2/2-Allels muss von einem sehr stark erhöhten Atheroskleroserisiko ausgegangen werden [1, 2].

Kardiovaskuläre Situation

Bei symptomatischer Angina pectoris wird der Patient noch vor dem kardiologischen Routinetermin notfallmäßig stationär aufgenommen. Die durchgeführte Koronarangiografie zeigt zum Teil langstreckige Verschlüsse von RIVA (Ramus interventricularis anterior), RCA (Arteria coronaria dextra) und RCX (Ramus circumflexus). Eine Revaskularisation mit der Anlage eines 5-fachen aortokoronaren Venenbypass folgt. Zur Antikoagulation wird nachfolgend Acetylsalicylsäure (ASS) eingesetzt.

Eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) und zentrale arterielle Verschlusskrankheit (CAVK) werden ausgeschlossen.

Tab. 1: Lipid- und CK-Konzentration bei Erstvorstellung sowie im weiteren Verlauf

Datum	Therapie	CK (U/l)	Chol (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	Trigl (mg/dl)	Lp(a) (g/l)
17.7.2019	1. Vorstellung ohne Therapie	541	357	40	199	415	0,04
30.7.2019	Fremdlabor ohne Therapie		569	26	166	> 885	
17.12.2019	Atorvastatin 20 mg, Ezetimib 10 mg	386	123	39	53	123	
4.11.2020	Atorvastatin 20 mg, Ezetimib 10 mg, Evolocumab 140 mg	734	75	46	14	134	

CK Creatinkinase, Chol Gesamtcholesterin, HDL „high density lipoprotein“, LDL „low density lipoprotein“, Trigly Triglyzeride, Lp(a) Lipoprotein (a)

Therapieeskalation

Vor dem Hintergrund von Genetik und Koronarangiografie mit weit fortgeschrittener Schädigung der arteriellen Endstrombahn ist trotz aktuell relativ günstiger Serumlipidkonzentrationen eine Therapieeskalation unverzichtbar. Nach Rückkehr aus der Rehabilitationsbehandlung im Sommer 2020 wird das Therapieregime um einen PCSK9-Inhibitor (Evolucumab 140 mg/14 d) ergänzt und eine maximale LDL-Absenkung auf 14 mg/dl erzielt. Die Triglyzerid-Konzentration liegt mit 134 mg/dl auf exzellentem Niveau (Tab. 1).

Eine Umstellung auf Rosuvastatin 5 mg/Ezetimib 10 mg wurde kürzlich vorgenommen. Grundsätzlich wäre hier noch eine Dosissteigerung möglich [3, 4].

Bei HbA_{1c}-Werten von 5,9% besteht der V.a. eine Glukosestoffwechselstörung, ausgelöst oder aggraviert durch den GCKR-Polymorphismus. Letzterer kann neben der Induktion eines Diabetes mellitus über eine Loss-of-function-Störung die Glukose-Aufnahme in den Hepatozyten und nach Zuckerkonsum die Triglyzerid-Biosynthese in der Leber verstärken. Möglicherweise besteht hier auch eine spezielle Indikation für Antagonisten des Natrium-Glukose-Kotransporters 2 („sodium glucose-linked transporter 2“; SGLT2).

Die größte Herausforderung besteht sicher in der Umsetzung der diätetischen Maßnahmen, die einen durchgreifenden Wandel des Ernährungsverhaltens erforderlich macht. Nur unter starker Reduktion vor allem glukose- und stärkehaltiger Lebensmittel und Getränke, sowie langkettiger Fettsäuren kann die genetische Störung im Triglyzeridstoffwechsel gezielt und erfolgreich ad-

ressiert werden. Hierzu sind individuelle und wiederholte Beratungen und eine langfristige Begleitung im Sinne eines Coachings erforderlich.

Eine weitere Möglichkeit der medikamentösen Eskalation bestünde in der Hinzunahme von EPA (Eicosapentaensäure) in hoher Dosierung (4 g/d), wenn die Triglyzeride > 150 mg/dl liegen [5, 6, 7].

Diskussion

Bei initial nur moderat erhöhter Triglyzerid-Konzentration und der seltenen Kombination von LDL-Rezeptordefekt und Dysbetalipoproteinämie Typ III wurde das Atheroskleroserisiko initial unterschätzt. Erst durch die Lipidgenetik wurden die Grundlagen der Fettstoffwechselstörungen aufgedeckt und konnte die Tragweite beurteilt werden. Eine ergänzende Bestimmung der Serum-Lipidkonzentrationen postprandial, z. B. nachmittags, hätte vielleicht früher den entscheidenden Hinweis gegeben. Allerdings ist die Unterschätzung der Relevanz erhöhter oder hoher Triglyzerid-Werte im klinischen Alltag häufig. Eine breite β -Bande oder die abnorme VLDL-Zusammensetzung sind retrospektiv wahrscheinlich und hätten ebenfalls Einfluss auf die Therapie gehabt.

Um die Defekte der Lipidgenetik ausreichend zu adressieren, ist im vorliegenden Fall eine anspruchsvolle und dauerhafte Diät unverzichtbar. Eine Ernährungsberatung ist vor Ort nur über das allgemeine Angebot verschiedener Krankenkassen möglich. Die erforderliche Beratung durch hoch spezialisierte Experten muss aufwendig organisiert werden. In Deutschland fehlt eine entsprechende Beratungsstruktur. Eine

Kostenübernahme durch den Versicherer kann nicht vorausgesetzt werden. Im vorliegenden Fall läuft die Beantragung.

Eine weiterführende Diagnostik im Familienkreis des Patienten muss angestrebt werden.

Fazit

Bei V. a. auf das Vorliegen einer Dysbetalipoproteinämie Typ III sollte eine genetische Untersuchung frühzeitig angestrebt werden. Bei extrem hohem atherogenen Risiko sollte die Indikation für eine kardiologische Stufendiagnostik frühzeitig gestellt werden.

Literatur

Literatur als Zusatzmaterial online unter <https://doi.org/10.1007/s15027-021-3592-3>



Dr. Ulrike Heuer
Hypertensiologin DHL® -
Lipidologin DGFF®
via medis Nierenzentrum
Bremerhaven MVZ GmbH
Schiffdorfer Chaussee 29a
27574 Bremerhaven
ulrike.heuer@viamedis.de

Dieser Patientenfall wurde virtuell beim 2. Lipid-Konsil diskutiert – dem neuen online-Format der DGFF (Lipid-Liga).